397 f Nr. 29. 1899
Lane Medical Library

Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Bonn.

Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf die Bildung und Ausscheidung der Harnsäure und ihrer Oxydationsproducte, insbesondere auf die des Allantoins.

Inaugural-Dissertation

bei der

Meldung zum Doctorexamen

der hohen medicinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt im Juli 1899

von

Joseph Feith

aus Siegburg.

BONN 1900.

Druck von Jean Trapp,

Stiftsgasse 19.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152003_0236

Die Frage der Bildung und Ausscheidung der Harnsäure im menschlichen Organismus hat besonders in den letzten Jahren durch ihre nahe Beziehung zur Theorie der Gicht und der harnsauren Diathese (Nierensteinbildung) zahlreiche Bearbeiter gefunden. Zwar hat man jetzt vielfach die alte Garrod'sche Lehre von den ursächlichen Beziehungen der Harnsäure zur Gicht verlassen. Das Beweismaterial derselben gliedert sich bekanntlich in drei Abschnitte: 1) Der pathologisch-anatomische Befund von harnsaurem Natron an den Stätten der gichtischen Entzündungen, 2) der Nachweis von Harnsäure im Blute während des akuten Gichtanfalls, 3) die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure im Urin der Gichtkranken. In neuerer Zeit hat man sich besonders der von Noorden in seinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels vertretenen Ansicht zugewandt, nach der die Harnsäure nicht

mehr im ätiologischen Mittelpunkt der Gicht steht, sondern Entzündungen und Necrosen, die ihrerseits zur Harnsäurebildung führen und durch besondere Giftstoffe hervorgerufen werden. Indes mag man mehr auf dem einen oder andern theoretischen Standpunkte stehen, auf jeden Fall wird es in der Behandlung der Gicht von Vorteil sein, auf die Harnsäureproduktion sowohl während wie vor dem Gichtanfalle durch Medikamente vermindernd einwirken zu können.

Die Harnsäure, die früher als ein unvollständig oxydiertes Produkt des Eiweisszerfalls angesehen wurde, wird nach den neuern Anschauungen neben ihrer Entstehung aus den Alloxurbasen — Hypoxanthin, Xanthin, Adenin und Guanin — als ein Endprodukt der in den Zellkernen enthaltenen besonderen Eiweissverbindungen, der Nucleine, betrachtet. Unterstützt wird diese Ansicht durch die Arbeiten von Weintraud[1]), der beim Menschen und bei Säugethieren durch nucleinreiche Nahrung (Kalbsthymus) eine beträchtliche Steigerung der im Harn ausgeschiedenen Harnsäure konstatierte, während Hess und Schmoll[2])

1) Berl. klin. Wochenschr. Nr. 19. 1895.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. B. 37 S. 243.

eine gleiche Steigerung der Harnsäureausscheidung durch Eingabe von nucleinfreiem Eiweiss nicht erzielten. Ferner beweisen dies die Versuchsergebnisse Horbaczewski's, dem es auf der einen Seite möglich war, künstlich Harnsäure und Alloxurbasen aus Nucleinen darzustellen, anderseits beim Menschen durch Darreichung von Nuclein eine Steigerung der Harnsäureausscheidung hervorzurufen.[1]) Da nun nach Horbaczewski die mit der Nahrung eingeführten Nucleine nicht genügten, um die normale Harnsäureausscheidung beim Menschen zu erklären, suchte er die Quelle desselben in den Nucleinen des Organismus und glaubte auf Grund zahlreicher Beobachtungen aus dem Zerfall der Leukocyten im Blute, deren Zahl er parallel der Grösse der Harnsäureausscheidung zu- und abnehmen sah, die ausgeschiedene Harnsäure herleiten zu müssen und räumt somit der Nahrung nur eine indirekte Wirkung durch Beeinflussung der Leukocytose ein. Nur bei pathologischen Verhältnissen, so beim Zerfall zellreicher Exsudate, lässt er noch einen anderweitigen Ursprung zu.

Bei Nachprüfung der Versuchsergebnisse Hor-

1) Wiener Sitzungsberichte B. 100.

baczewski's kamen Richter[1]) zu wesentlich abweichenden, Kühnau und Weiss[2]), Dumin und Nowaczek[3]) dagegen zu bestätigenden Resultaten in der Leukocytosenfrage.

Die Theorie Horbaczewski's stützt sich besonders auf seine Versuche verschiedener Arzneimittel auf den Leukocytengehalt und auf die Harnsäureausscheidung; so fand er in seinen Versuchen mit Atropin, Pilocarpin, Chinin eine Bestätigung seiner Annahme, dass die Harnsäureausscheidung parallel dem Leukocytengehalt des Blutes gehe; indes schon seine Versuche mit Antipyrin und Antifebrin, die die Leukocyten vermehren, die Harnsäure aber herabsetzen, sprechen gegen seine Theorie.

Bohland[4]), der ebenfalls die Versuchsergebnisse Horbaczewski's nachprüfte, kam zu folgenden Resultaten; er erhielt nach Eingabe von:

Acidum tannicum eine Verminderung der Harnsäure, zugleich eine Verminderung der Leukocyten.

Secale cornutum eine Verminderung der Harn

1) Zeitsschr. f. klin. Med. Bd. 27.
2) Ebenda Bd. 28 u. 32.
3) Ebenda Bd. 32.
4) Münch. Med. Wochenschr. 16. 1899.

säure, Verminderung der Leukocytenzahl erst am zweiten und dritten Tage,

Atropin eine Verminderung der Leukocyten und der Harnsäuremenge,

Chinin eine Verminderung der Harnsäure, jedoch keine Verminderung der Leukocyten,

Kamphersäure Herabsetzung der Leukocytenzahl, indes keine Verminderung, sondern eine kleine Vermehrung der Harnsäureausscheidung,

Antipyrin eine Vermehrung der Leukocyten zugleich eine Abnahme der Harnsäuremenge,

Phenacetin Vermehrung der Leukocyten, geringe Abnahme der Harnsäureausscheidung.

Nach diesen Ergebnissen besteht mithin keine Parallele zwischen Leukocytenzahl und Harnsäureausscheidung im Sinne von Horbaczewski. Zudem hat Bohland[1]) nachgewiesen, dass eine wirkliche Vermehrung oder Verminderung der Leukocyten in der Blutbahn durch die betreffenden Medikamente überhaupt nicht stattfindet, dass es sich vielmehr um eine ungleiche Verteilung in den peripheren und centralen Gefässpartieen handelt.

Nach diesen Thatsachen fragt es sich nun,

1) Centralbl. f. klin. Med. 1899.

wie der Einfluss der untersuchten Arzneimittel auf die Harnsäurebildung zu erklären ist, ohne dass man eine Beeinflussung des Leukocytenzerfalls dafür in Anspruch nimmt. (Den vielfach erhobenen Einwand, aus der Harnsäureausscheidung könne man keinen Rückschluss auf die jeweilige Harnsäureproduktion machen, entkräftet Bohland[1]) dadurch, dass bei einer Verminderung der Harnsäureausscheidung in der Nachperiode der Versuchsreihe keine Steigerung der letztern erfolgt und auch das Umgekehrte nicht der Fall ist.)

Am nächsten liegt wohl die Erklärung, dass man den betreffenden Arzneimitteln einen direkten Einfluss auf den Abbau des im Organismus in normaler Menge zum Zerfall gelangenden Nucleins zuspricht und zwar müssen hierbei die einzelnen Arzneimittel verschieden die Oxydation des Nucleins befördern. Während z. B. unter dem Einfluss von Pilocarpin, Natron salicylicum mehr Harnsäure bei der Zersetzung des Nucleins gebildet wird, sehen wir nach Eingabe von Atropin, Acidum tannicum, Chinin eine geringere Ausscheidung der Harnsäure erfolgen. Unter dem Einfluss der letztern muss das Nuclein mithin

1) Münch. Med. Wochenschr. Nr. 16. 1899.

entweder nicht bis zur Harnsäure oxydiert werden, es müssten sich dann mehr Alloxurkörper bilden, oder aber es findet eine weitere Oxydation der Harnsäure zu Allantoin und bis zum Harnstoff statt. Ueber die Einwirkung verschiedener Medikamente auf die Ausscheidung der Alloxurkörper liegen bereits Versuchsergebnisse vor, so die von Rommel[1]), der keine besondere Aenderung in der bestimmten Alloxurkörpermenge finden konnte und die von Weintraud[2]), der nach Eingabe von Lysidin und Colchicinpräparaten zu denselben Resultaten kam. Mithin müssten wir annehmen, dass nach Acidum tannicum, Atropin, Chinin eine erhöhte Oxydation des Nucleins stattfindet, d. h. ein vermehrtes Auftreten von Allantoin bis zum Harnstoff. Für letztere Annahme spricht zunächst die von Lehmann[3]) berichtete Thatsache, dass Schottin in seinem Harn nach dem Genuss grösserer Mengen Eichengerbsäure Allantoin fand; solcher Harn war vollkommen farblos, schied, wenn er genügend konzentriert gelassen wurde, harnsaures Natron nicht in Körnchen, sondern sogleich in den ausgebildetsten Prismen aus und ging sehr

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30 S. 200.
2) Charité-Annalen Bd. 20 S. 215.
3) Handb. d. physiol. Chem. 2. Aufl. 1859. S. 93 u. 284.

bald in alkalische Gährung über[1]). Ueber den Nachweis von Allantoin fand ich an dieser Stelle nichts vermerkt. Hieran reiht sich noch ein Fall, in welchem Schottin[2]) aus dem Harn eines an Uraemie leidenden Mädchens, das täglich 20 Gran Tannin nahm, beim langsamen Verdampfen Krystalle erhielt, die er ihrer rhombischen Form nach, sowie ihrer neutralen Reaction und ihrer Unlöslichkeit in Alkohol für Allantoinkrystalle hielt allerdings kein genügender Nachweis. Sodann sprechen für obige Annahme die Untersuchungen Minkowski's[3]), der nach Fütterung mit grössern Mengen von Kalbsthymus bei Hunden konstant das Auftreten grosser Mengen von Allantoin beobachtete, während er an den Tagen, an welchen die Thiere statt des Kalbsthymus Pferdefleisch erhalten hatten, kein Allantoin nachweisen konnte.

Auf Veranlassung meines hochverehrten Lehrers Herrn Professor Dr. Bohland stellte ich daher im Laboratorium der medizinischen Klinik Versuche an über die Einwirkung verschiedener Arzneimittel auf die Allantoinausscheidung im Harne.

1) Ebenda S. 81.

2) Arch. d. Heilk. I. S. 417. 1860.

3) Untersuchungen z. Physiol. u. Path. der Harnsäure bei Säugethieren.

Allantoin $C^4H^6N^4O^3$ findet sich in der Allantoisflüssigkeit der Kühe (Lassaigne[1], Vauquelin und Buvina[2]), sowie im Harn saugender oder mit Milch genährter Kälber (Wöhler[3]). Im Harn der Hunde, Katzen und Kaninchen tritt es zuweilen als normaler Bestandteil auf (Meissner[4]): auch Salkowski[5]) bestätigte das Auftreten von Allantoin im Hundeharn nach Fleischfütterung und fand, dass bei Hunden verfütterte Harnsäure zum grossen Theile als Allantoin im Harn erscheint. Frerichs und Städeler[6]) haben bei einem künstlich dyspnoetisch gemachten Hunde und Köhler[7]) bei dergleichen Kaninchen mit Bestimmtheit Allantoin im Harn nachgewiesen. Colasanti[8]) fand, dass Kaninchen, welchen Pasteursche Emulsion von wutherkranktem Rückenmark unter die Dura mater gespritzt wurde, regelmässig auch bei verschiedenartiger Fütterung Allantoin im Harne ausschieden. Peter Borrisow[9]) fand bei Ver-

1) Ann. de Chim. et de Physique S. 2 T XVII 1821.
2) Ann. der Chimie S. 1 T XXXIII. 1799.
3) Nachr. d. k. G. d. Wissensch. zu Göttingen 1849 Nr. 5.
4) Zeitschr. f. rat. Med. 31. 1868.
5) Berichte d. chem. Gesellsch. 11. 1878.
6) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1854.
7) Zeitschr. d. ges. Naturwiss. 1857.
8) Moleschotts Untersuchungen. XV. 3. 1894.
9) Zeitschr. f. phys. Chemie XIX. 1894.

giftung von Diamid, welches Hunden in Form von Diamidsulphat gegeben wurde, im Harn regelmässig Allantoin.

Beim Menschen soll Allantoin im Kindswasser und im Harn neugeborener Kinder innerhalb der ersten 8 Tage nach der Geburt, ferner im Harn Schwangerer (Gusserow[1]) und selbst im Harn von Männern vorkommen. (Ziegler und Hermann[2]). Pouchet[3]) fand kleine Mengen Allantoin im Harn des Mannes und konstant grössere Mengen in dem schwangerer Frauen; in erheblicher Menge beobachtete es Pouchet in einem Fall von Diabetes insipidus und in einem Fall von Hysterie. Hieran reihen sich noch die oben erwähnten Fälle von Schottin.

Der Nachweis des Allantoin stützt sich besonders auf folgende Eigenschaften:

1) Allantoin krystallisiert rein in grossen Prismen mit hexagonaler Grundform, die oft zu sternförmigen Drusen vereinigt sind, unrein auch in Warzen und Körnern.

2) Es reagiert neutral, löst sich schwer in

1) Archiv f. Gynäkologie 3. 1871.

2) Ziegler und Hermann, bei Gusserow[1]).

3) Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine. Thèse de Paris 1880.

kaltem Wasser, leichter in heissem. In kaltem Alkohol und Äther löst es sich nicht, wohl aber in heissem Alkohol.

3) Weder durch neutrales noch durch basisches Bleiacetat wird es gefällt, auch nicht durch Bleiessig und Ammoniak; ebensowenig durch Kupfer oder Baryt; auch mit Phosphorwolframsäure in saurer Lösung tritt keine Fällung ein.

4) Wie der Harnstoff giebt Allantoin die Schiff'sche Furfurolreaction.

5) Es giebt die Murexidprobe nicht.

Eine brauchbare Methode zur quantitativen Bestimmung des Allantoin giebt es leider noch nicht. Nach Minkowski erhält man aus dem allantoinreichen Harn die grösste Ausbeute durch längeres Stehenlassen des auf ein kleines Volumen (etwa $^1/_8$ $^1/_{10}$) eingeengten und mit Essigsäure angesäuerten Harnes in der Kälte, allenfalls nach Ausfällung desselben mit basisch essigsaurem Blei und Entbleiung des Filtrats durch Schwefelwasserstoff. Wesentlich ist dabei die niedrige Temperatur, da von dieser die Löslichkeit des Allantoins sehr erheblich beeinflusst wird; wesentlich ist ferner, die Lösungen lange genug stehen zu lassen, weil oft nach Wochen sich noch Allantoinkrystalle ausscheiden.

Ich bestimmte also das Allantoin nach der von Minkowski angegebenen Methode. Die Reihenfolge meiner Versuche war folgende:

I. Versuch.

Eine tägliche Urinmenge von 1500 ccm des eignen Harns wird auf Allantoin untersucht. Es fand keine Ausscheidung statt.

II. Versuch.

Einfluss von 3 gr Acidum tannicum auf die Allantoinausscheidung im eignen Harn: irgendwelche diätetische Massregeln wurden nicht beobachtet.

In den nächsten 24 Stunden wurden 1530 ccm Harn, sauer reagierend, mit einem spez. G. von 1019 entleert. Aus dem nach der Methode von Minkowski verarbeiteten Urin konnte ich nicht Allantoin gewinnen.

III. Versuch.

Einfluss von 5 gr Natrium tannicum auf die Allantoinausscheidung im eignen Harn.

Gesammelte Tagesmenge beträgt 1350 ccm Urin, spez. G. 1020, Reaktion sauer.

Keine Allantoinausscheidung.

IV. Versuch.

Einfluss von 1000 gr. Kalbsthymus auf die Allantoinausscheidung im eignen Harn.

Urinmenge 1450 ccm, spez. G. 1024, Reaction sauer.

Keine Allantoinausscheidung.

V. Versuch.

Einfluss von 900 gr Kalbsthymus u. 3 gr Acidum tannicum auf die Allantoinausscheidung im eignen Harn.

Urinmenge 1350 ccm, Reaction sauer, spez. G. 1023.

Keine Allantoinausscheidung.

VI. Versuch.

Ein Hund erhält 1000 gr Kalbsthymus.

Harnmenge 760 ccm: spez. G. 1036: Reaction schwach sauer.

Reichliche Allantoinausscheidung.

VII. Versuch.

Ein Hund erhält 500 gr Kalbsthymus u. 5 gr Acidum tannicum.

Harnmenge 510, spez. G. 1045; Reaction sauer.

Reichliche Allantoinausscheidung.

VIII. Versuch.

Derselbe Hund erhält 500 gr Thymus u. 0,003 Atropin.

Harnmenge 520: spez. G. 1038: Reaction schwach sauer.

Reichliche Allantoinausscheidung.

Der Versuch I zeigt, dass, wie zu erwarten war, im normalen Harn sich kein Allantoin vorfindet. Ausgehend von der Thatsache, dass Schottin, wie oben erwähnt, nach dem Genuss

grösserer Mengen Acidum tannicum in seinem Harn Allantoin fand, nahm ich wie aus Versuch II und III hervorgeht, je 3 gr Acidum tannicum und 5 gr Natrium tannicum; jedoch schied der eingeengte und längere Zeit in der Kälte stehen gelassene Urin kein Allantoin aus. Alsdann prüfte ich in Versuch IV den Einfluss von Kalbsthymus auf die Allantoinausscheidung im eignen Harn, da ja beim Hunde nach Verfüttern mit Kalbsthymus reichliche Allantoinausscheidung erfolgt. Jedoch konnte ich nach dem Genusse von 1000 g Kalbsthymus, das ich an einem Tage zu mir nahm, in dem in den nächsten 24 Stunden entleerten Urin Allantoin nicht nachweisen. Dieser Versuch stimmt mit den Versuchsergebnissen Minkowski's überein, der ebenfalls in dem Harn eines Mannes, der an zwei Tagen je 500 g Kalbsthymus verzehrt hatte, kein Allantoin fand. Darauf versuchte ich den Einfluss eines nach nucleinreicher Nahrung die Harnsäuremenge herabsetzenden Mittels auf die Allantoinausscheidung festzustellen. Nach Versuch V nahm ich 900 gr Kalbsthymus und zugleich 3 gr Acidum tannicum. Aber auch dieser Versuch fiel negativ aus.

In Versuch VI fütterte ich nun einen Hund mit 1000 g Kalbsthymus und konnte wie Min-

kowski in dem darauf entleerten Harn reichliche Allantoinausscheidung beobachten. Analog hiermit erscheint nach den Untersuchungen von Salkowski[1]) verfütterte Harnsäure bei Hunden zum grossen Theile als Allantoin im Harn wieder und ist daher, wie Minkowski sagt, das Auftreten des Allantoin nach Thymusfütterung im Hundeharn so zu deuten, dass beim Hunde die aus Nucleinen zunächst gebildete Harnsäure zum grössten Theile gleich weiter zu Allantoin oxydiert wird.

In Versuch VII und VIII gab ich dem Versuchsthier neben Kalbsthymus Acidum tannicum und Atropin, zwei Arzneimittel, die, wie aus oben angeführten Versuchsergebnissen hervorgeht, die Harnsäureausscheidung herabsetzen. Es erfolgte eine reichliche Allantoinausscheidung. Diese zwei Versuche scheinen mir die oben aufgestellte Behauptung, dass der Einfluss, den die Arzneimittel auf die Harnsäureausscheidung haben, eine direkte ist, zu bestätigen. Es tritt eben, wie aus früheren Versuchen hervorgeht, durch Einwirkung von Acidum tannicum und Atropin eine Verminderung der Harnsäuremenge ein, zugleich aber auch, wenigstens beim Hunde, eine Vermehrung der Oxy-

1) Ber. der deutsch. chem. Gesellschaft Bd. 9 1876.

dationsprodukte der Harnsäure und zwar in diesem Falle des Allantoins. Da beim Menschen die Versuche des Allantoinnachweises negativ ausfielen, so müssen hier eben weitere Untersuchungen einsetzen, die den Einfluss der die Harnsäureausscheidung vermindernden Mittel auf die weiteren Oxydationsprodukte insbesondere auf die des Harnstoffs prüfen. Denn, wie auch aus den Versuchen von Minkowski hervorgeht, erscheint bei den Hunden der weitaus grösste Theil von eingegebenem Allantoin im Harn wieder, sodass es überhaupt fraglich erscheinen konnte, ob eine Zersetzung dieser Substanz im Organismus des Hundes möglich ist, während beim Menschen kaum ein Fünftel der verfütterten Allantoinmenge im Harn wiedergefunden wurde.

Herrn Professor Dr. Bohland für die Ueberweisung des Themas und die in liebenswürdiger Weise gewährte Anleitung und Unterstützung sowie Durchsicht der Arbeit meinen herzlichen Dank.

Vita.

Geboren wurde ich, Joseph Feith, israel. Konfession, zu Siegburg am 13. April 1876. Daselbst besuchte ich die Elementarschule sowie das königl. Gymnasium, welches ich Ostern 1895 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Die ersten 6 Semester brachte ich in Bonn zu, wo ich im Februar 1897 das tentamen physicum bestand; das folgende Semester studierte ich in Berlin und kehrte Herbst 1898 wieder nach Bonn zurück. Das Rigorosum bestand ich am 18. Juli 1899. Die Staatsprüfung beendete ich im März 1900.

Meine akademischen Lehrer waren in Bonn: Anschütz, Binz, Bleibtreu, Bohland, Doutrelepont, Finkler, Fritsch, Jores, Kayser, Kekule von Stradonitz †, Kochs†, Koester Leo, Ludwig, Pelman, Petersen, Pflüger, Rieder, Sämisch, Schedè, Schultze, Schiefferdecker, Strassburger, Ungar, von la Valette St. George, Witzel.

Berlin:

Landau, Nasse †, Olshausen.

Allen diesen hochverehrten Herren meinen herzlichsten Dank.